

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg,
(Vorstand: Prof. D. Dr. Ferdinand Flury.)

Über die Wirkungen von Radiothorium auf anämische Ratten

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Julius Manger

aus Neustadt a. d. Aisch.

Würzburg

C. J. Becker Universitäts-Druckerei

1927.

Angenommen von der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg
und mit Genehmigung der Fakultät gedruckt.

Referent: **Privatdozent Dr. Hans Steidle.**

Meiner Mutter

Chemische und physikalische Eigenschaften des Radiothorium.

Das Radiothorium (RdTh) ist ein Element der Thoriumreihe. Zur besseren Übersicht sei die Tabelle der Thoriumreihe nach F a j a n s (1) wiedergegeben. (Siehe nächste Seite!)

Bevor ich näher auf einzelne Elemente dieser Reihe eingehe, möchte ich hier einige Worte über die α -, β - und γ -Strahlen bringen.

Die α -Strahlen entsprechen den Kanalstrahlen hochevakuiertter Röhren und haben sich als doppelt positiv elektrisch geladene Heliumatome herausgestellt (Rutherford). Sie besitzen also die Maße eines Heliumatoms und werden mit einer Geschwindigkeit von etwa $\frac{1}{20}$ der Lichtgeschwindigkeit abgeschleudert.

Die β -Strahlen sind identisch mit den Kathodenstrahlen, sind also freie negative Elektronen mit einer Masse von etwa $\frac{1}{2000}$ des H-Atoms. Ihre Geschwindigkeit kann die des Lichtes erreichen.

Die γ -Strahlen endlich sind keine körperlichen Strahlen, sondern ähnlich wie die Röntgenstrahlen Ätherwellen, sind ohne elektrische Ladung und durchdringender als die α - und β -Strahlen.

Das Th ist vierwertig, es steht im periodischen System in der Gruppe IV, in der letzten Reihe. Infolge seiner schwachen α -Strahlung zerfällt es erst in sehr langer Zeit. Seine Halbwertszeit beträgt $1,5 \cdot 10^{10}$ a, also mehr als tausend Millionen von Jahren. Nach Abgabe von α -Strahlen entsteht aus dem Th als Zerfallsprodukt das zweiwertige Mesothorium 1. Dieses gibt wahrscheinlich β -Strahlen ab und dadurch entsteht Mesothorium 2, das dreiwertig ist. Sein Zerfallsprodukt ist das Radiothorium, das mit dem Th isotop ist, was seine außerordentliche Ähnlichkeit mit diesem erklärt, während Mesothorium 1 isotop mit dem Radium ist. RdTh hat etwa eine zweijährige Halbwertszeit, gibt α -Strahlen ab und zeichnet sich durch äußerst kurzlebige Zerfallsprodukte aus, welche die drei Strahlenarten entsenden. Am wichtigsten davon ist das ThX, das ThEm bildet. Das Endprodukt der Reihe, das nicht mehr aktive ThD, ist isotop mit Blei.

Infolge der andauernden Lieferung von γ -strahlenden Elementen (ThB und ThC'') kommt für uns praktisch-therapeutisch das RdTh auch als γ -Strahler in Betracht. Lazarus (2) vergleicht insofern das RdTh mit Ra und kommt dabei zur Feststellung, daß die γ -Strahlung eines mg RdTh der eines mg Ra entspricht, während die α -Strahlung des RdTh in der Zeiteinheit stärker ist als die des Ra,

Tabelle I. Thoriumreihe (nach Fajans).

Name des Elementes	Symbol	Halbwertszeit	Strahlung	Reichweite der α -Strahlen in cm	Halbwertsdicke in cm Aluminium β -Strahlen	γ -Strahlen	Chemischer Typus	Atom- gewicht
Thorium	Th	$1,5 \cdot 10^{10} \text{ a}^1)$	α	2,72	—	—	Th	232,15
Mesothorium 1	↓ MsTh ₁	6,7 a	(β)	—	—	—	Ra	228
Mesothorium 2	↓ MsTh ₂	6,2 h	$\beta \gamma$	—	$\left\{ \begin{array}{l} 3,5 \cdot 10^{-2} \\ \text{bis} \\ 1,8 \cdot 10^{-2} \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} 0,027 \\ 5,98 \end{array} \right.$	Ac	228
Radiothorium	↓ RdTh	1,9 a	$\alpha \beta$	3,87	—	—	Th	228
Thorium X	↓ ThX	3,64 d	α	4,30	—	—	Ra	224
Thoriumemanation	↓ ThEm	54,5 s	α	5,00	—	—	Em	220
Thorium A	↓ ThA	0,14 s	α	5,70	—	—	(Po)	216
Thorium B	↓ ThB	10,6 h	$\beta \gamma$	—	$4,5 \cdot 10^{-3}$	$\left\{ \begin{array}{l} 4,3 \cdot 10^{-3} \\ 2,2 \cdot 10^{-2} \\ 1,9 \end{array} \right.$	Pb	212
Thorium C	↓ ThC	60,8 m	$\alpha \beta$	4,80	$4,8 \cdot 10^{-2}$	—	Bi	212
Thorium C'	↓ ThC'	(10–11s)	α	8,60	—	—	(Po)	212
Thorium C''	↓ ThC''	3,20 m	$\beta \gamma$	—	$3,2 \cdot 10^{-2}$	7,22	Th	208
Thorium D (Thoriumblei)	↓ ThD(Pb 208,0)	—	—	—	—	—	Pb	208,0

¹⁾ a = anni, d = dies, h = horae, m = minut., e = secund.

da das RaTh infolge seiner kürzeren Lebensdauer mehr α -Strahlen und elektrostatische Einheiten (E. S. E.) liefert. So entsprechen 6200 E. S. E. aus einem mg RdTh nur 3200 E. S. E. bei einem mg Ra. Ferner vergleiche Lazarus das ThX mit dem RdTh, das ja selbst ThX liefert und stets mit ihm im Gleichgewicht bleibt. Auch hier findet man infolge eines beim RdTh mehr hinzukommenden α -Strahlers, daß schon 100 E. S. E. RdTh den gleichen Sättigungsstrom liefern wie etwa 120 E. S. E. ThX. Zerfall und Neubildung halten sich bei den Abkömmlingen des RdTh das Gleichgewicht. Wie schon oben erwähnt, ist RdTh isotop mit Th, also sind seine chemischen Eigenschaften denen des Th sehr ähnlich; ThX dagegen ist in seinem chemischen Verhalten dem Ra und dem Ba gleichzusetzen und, wie erwähnt, isotop mit MsTh. ThA gleicht chemisch dem RaF (=Polonium). ThB dem Blei, ThC dem Wismut. Hierauf beruht nach Lazarus die verschiedene Verankerungsmöglichkeit dieser einzelnen Elemente im Körper. Deshalb wird sich RdTh im tierischen Organismus ähnlich wie Ra und die Erdalkali (Ca!) verhalten. —

Als Maßeinheit wird nach internationaler Übereinkunft für radioaktive Substanzen, die aus einem g Ra entstehende Emanation im Gleichgewicht angenommen und als 1 Curie bezeichnet, die Emanation aus einem mg Ra als Millicurie, die aus einem Tausendstel mg als Mikrocurie. Zum Messen benutzt man das geladene Elektroskop, das infolge der Luftionisierung durch radioaktive Substanzen je nach der Menge der Strahlen mehr oder minder rasch entladen wird. Bei der Strahlentherapie gebraucht man aus gewissen Gründen andere Maßeinheiten, nämlich die schon erwähnten E. S. E. Folgende Gleichungen mögen zur Orientierung dienen:

$$\begin{aligned} 1 \text{ E. S. E.} &= 3,33 \cdot 10^{-10} \text{ Ampère.} \\ \frac{1}{1000} \text{ E. S. E.} &= \text{Mache-Einheit (M. E.)} \\ &= 3,64 \cdot 10^{-10} \text{ Curie} \\ &= 0,000364 \text{ Mikrocurie} \\ &= 3,64 \text{ Eman.} \end{aligned}$$

Für das genauere Studium physikalisch-chemischer Eigenschaften radioaktiver Substanzen verweise ich auf Fajans (1).

Bisherige pharmakologische und klinische Untersuchungen mit Radiothorium.

Es liegen nur wenige experimentelle Untersuchungen über die biologischen Wirkungen des RdTh vor. Lazarus (2) hat als erster RdTh therapeutisch angewandt. In einer Abhandlung über „Radiothorium und seine klinisch-therapeutische Anwendung“ erwähnt der Autor auch Experimente an Tieren. In Versuchen mit Mäusen und Kaninchen zeigte er, daß intravenös injiziertes RdTh mit Vorliebe in blutbildenden Organen, wie Knochenmark, Lymphdrüsen und Milz deponiert wird.

So erhielt Lazarus bei einer Maus, der er 100 E. S. E. RdTh in eine Schwanzvene injiziert hatte und die nach 24 Stunden eingegangen war, ein Autophotogramm des Skeletts, der Leber und der Milz des toten Tieres, als er es 24 Stunden lang auf eine photographische Platte legte und sieht darin den Beweis, daß der größte Teil des Radiothoriums in diesen Organen deponiert wurde.

Einem Kaninchen wurden von Lazarus 100 E. S. E. intravenös injiziert. Durch elektroskopische Messung des Stuhles und Urines wurde zunächst festgestellt, daß täglich durch Darm und Niere ungefähr 1 E. S. E. ausgeschieden wurde. Nach Tötung des Tieres wurden die einzelnen Organe verascht und bezüglich ihres Gehaltes an E. S. E. gemessen. „Am stärksten aktiv erwiesen sich das Skelettsystem sowie die Leber und Milz. Das Blut erwies sich als inaktiv.“

Bei einem Hund, dem der Autor 300 E. S. E. RdTh intravenös injizierte, trat anfangs Vermehrung der roten Blutkörperchen und Verminderung der weißen Blutkörperchen ein. Der Tod des Tieres beruhte auf einer Kapillarschädigung, die zu Blutungen in inneren Organen geführt hatte. In weiteren Untersuchungen an einer Ratte, die mit einem Flexnerschen Impfkrebs unter der Bauchhaut behaftet war, studierte er die Wirkung einer intravenösen Gabe von 100 E. S. E. auf das Karzinom. „Das Tier starb unter den Erscheinungen der Abmagerung am 10. Tage nach der Injektion.“ Der Tumor zeigte histologische Veränderungen. Auch hier sah Lazarus mittels der Methode des Autophotogramms deutliche Einwirkungen des RdTh auf den Tumor, woraus er auf eine Tumoraaffinität des RdTh schliesst.

Nach Versuchen des gleichen Autors an gesunden Menschen bewirkte RdTh eine Leukozytenabnahme ohne wesentliche Änderung des Blutbildes. (Dosis 50 E. S. E. bei einem 40jährigen Mann.) Auf zwei Fälle von Leukämie bei Menschen wirkten Dosen von 50—300 E. S. E. RdTh „hervorragend günstig“ ein. Auch bei Fällen von sekundären Anämien hatte RdTh einen günstigen therapeutischen Einfluß. „Die Injektion von 100 E. S. E. RdTh bei einer 38 Jahre alten Patientin mit sekundärer Anämie infolge Hämorrhoidalblutungen ergab eine Zunahme des Hämoglobins und der Erythrocytenzahl.“ Auch ein weiterer Fall von sekundärer Anämie bei einem Karzinom der Flexura sigmoidea bei einem 56jährigen Mann ergab nur vorübergehendes geringes Ansteigen der roten Blutkörperchen und des Hb-Gehaltes nach 100 E. S. E.“

Weitere Arbeiten über RdTh erschienen aus dem Institut von Professor Bickel-Berlin:

Prado Tagle (3) studierte „den Einfluß unlöslichen RdTh auf lebendes Gewebe bei Mäusen“, indem er Partikelchen einer schwer löslichen RdTh-Verbindung unter die Haut der Tiere spritzte. Es trat Entzündung, Kariolyse, Gewebsnekrose, Fibroblastenvermehrung und Narbenbildung ein. Allmählich wurde scheinbar das RdTh resorbiert. Eine andere Arbeit aus dem gleichen Institut ist die von Minami (4) über die biologische Wirkung des Mesothoriums und

anderer aktiver Substanzen, so auch des RdTh, auf autolytische Fermente. Es ergab sich, daß eine Mischung von löslichem RdTh, ThX und ThEm autolytisches Ferment „evident“ beeinflussen kann im Sinne einer Steigerung der autolytischen Wirkung der Fermente.

Ebenfalls aus Professor Bickel's Institut stammt die Arbeit „über den Einfluß des RdTh auf den Stoffwechsel“ von Miyadera (5). Der Autor injizierte 200 E.S.E. RdTh intravenös einem 10 kg schweren Hund unter genauer Kontrolle des Stoffwechsels. Es trat allmählich eine Stoffwechselstörung ein, indem die gesamte Stickstoff- und Harnsäureausscheidung langsam gesteigert wurde, womit auch eine Steigerung der Sauerstoffaufnahme Hand in Hand ging.

Weiterhin liegt eine Arbeit von Katumi Haramaki über „das Verhalten des RdTh im Tierkörper“ vor, worin er auch die Arbeit von Kosakabe (*Folia haematologica* 1922) erwähnt, der mit relativ großen RdTh-Dosen bei Kaninchen Anämien erzeugte. Kosakabe fand bei Kaninchen, daß RdTh in Dosen von 1—500 E.S.E. Anämie und Leukopenie bewirkten. Die Tiere haben sämtlich die dritte Woche nach der Injektion nicht überlebt, sondern kamen je nach der Größe der Dosis in mehr oder minder kurzer Zeit ad exitum. Bei einer Dosis von 0,2 E.S.E. fand dieser Autor keine ausgesprochene Anämie, aber das betreffende Tier überlebte die Injektion nur einige Wochen.

Haramaki selbst verwandte Dosen von 0,05—0,1 E.S.E. RdTh bei Kaninchen. Es trat Vermehrung der Leukozyten bis auf das dreifache, und eine starke Vermehrung der Erythrocyten und des Hb-Gehaltes ein. Der Verfasser weist darauf hin, dass dies Ergebnisse bei gesunden Kaninchen seien, daß der kranke Organismus dagegen wohl viel intensiver reagieren würde und vergleicht damit die Wirkung kleiner Digitalisdosen auf das gesunde Herz, die hier weit weniger intensiv wirken als auf das kranke Herz. Haramaki ermittelte außerdem, ähnlich wie Lazarus es vor ihm auf photographischem Wege getan hatte, auf elektrischem Wege „an welchen Stellen des Organismus intravenös injizierte RdTh-Verbindungen festgehalten werden und ihre Wirkungen entfalten“. Er arbeitete zu diesem Zwecke in seinem Versuch I mit einem 6 kg schweren Hund, dem er 200 E.S.E. RdTh intravenös zuführte. Nach 24 Stunden wurde das Tier in Narkose entblutet und die einzelnen Organe wurden nach der vom Autor ausführlich beschriebenen Methode auf ihren Radioaktivitätswert untersucht. Haramaki fand, „daß die Strahlenintensität am stärksten sich im Blut und in der Milz zeigt, daß auch das Knochenmark erhebliche Radioaktivität aufweist und daß demgegenüber die Aktivität der anderen Organe gering ist“. In seinem Versuch II injizierte Haramaki einem 1,7 kg schweren Kaninchen 500 E.S.E. RdTh intravenös, wodurch das Tier nach 6 Stunden einging. In ähnlicher Weise wie beim ersten Versuch wurde dann der Aktivitätsgehalt der einzelnen Organe bestimmt. Auch hier ergab sich, „daß die Orte der größten Strahlenwirkung Milz, Leber und Knochenmark sind“. Das gleiche Ergebnis hatte sein Versuch III, wobei einem 19,35 kg schweren Hund 200 E.S.E. RdTh intravenös injiziert und das Tier nach 14 Tagen

durch Entbluten getötet wurde. Allerdings ist, worauf Haramaki öfters ausdrücklich hinweist, durch diese Versuche lediglich festgestellt, an welchen Stellen „parenteral zugeführte Elemente der Thoriumreihe ihre Wirkung in erster Linie entfalten, aber noch nichts über die Stellen, an denen sich das RdTh als solches stapelt“.

Eine Arbeit von Ishido (7) befaßt sich mit der „Wirkung des RdTh auf die Gelenke“. Dieser Autor injizierte RdTh-Lösungen (0,5—5 E. S. E.), sowie Emulsionen eines unlöslichen RdTh-Pulvers (3—300 E. S. E.) direkt in die Kniegelenkshöhlen von Kaninchen und studierte dann die Folgen am Knorpel, an der Synovialis und am Fettkörper. Er fand dabei Hyperämie, Quellung, Atrophie und Nekrosen der Synovialmembran und der Fettkörper, einerlei ob das RdTh in löslicher oder unlöslicher Form injiziert wurde. Späterhin traten reaktive Gewebswucherungen und Rundzelleninfiltration ein.

Burg (8) injizierte zu therapeutischen Zwecken einer Patientin mit myeloischer Leukämie und Magenkarzinom zweimal in gewissem Abstände je 200 E. S. E. einer löslichen RdTh-Verbindung intravenös. Der Autor berichtet von einer günstigen Beeinflussung der Leukämie und will auch eine solche Wirkung auf das Karzinom wahrgenommen haben.

Schließlich sei hier noch über „eine bisher noch nicht beobachtete Nebenwirkung des Radiothors“ berichtet, die Leßheim (9) veröffentlichte. Es handelte sich um einen Fall von „typischer myeloischer Leukämie“. Der Autor gab therapeutisch 200 E. S. E. RdTh intravenös in die rechte Cubitalvene. Die Wirkung auf die Leukämie war ausgezeichnet. Die Erythrocytenzahl, die anfangs 2,3 Millionen in cmm betrug, war am Ende der Behandlung auf 5,3 Millionen gestiegen, der Hb-Gehalt von 56 auf 85%, die Leukocyten waren von 140 000 in cmm auf 14 000 gefallen. Auch sonstige krankhafte Erscheinungen wie Albuminurie und systolische Herzgeräusche, waren am Ende der RdTh-Behandlung verschwunden. Außerdem hatte sich aber nach 4 Wochen nach der Injektion an der Injektionsstelle eine Infiltration gebildet. Anfangs trat an dieser Stelle Jucken ein, später eine starke Rötung mit bläulicher Verfärbung, die Haut wurde „trocken, schiefernd und unelastisch“. Der Arm wurde in leichter Beugestellung gehalten, die Streckung war nicht mehr möglich. Eine untergelegte photographische Platte zeigte teilweise Schwärzung, an der Injektionsstelle am deutlichsten. Durch geeignete Therapie (Heißluft, Massage etc.) trat dann allmählich Besserung ein.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit.

Während die bisherigen Forscher im allgemeinen mit relativ großen Dosen RdTh gearbeitet haben, sollte ich auf Veranlassung des Herrn Privatdozenten Dr. Steidle die Wirkungen kleiner und kleinster Dosen RdTh auf Ratten, insbesondere auf ihr Blut untersuchen. Da, wie oben erwähnt, das RdTh auf gesunde Individuen praktisch keine Wirkung hat, sollten die Versuchstiere zu diesem Zwecke erst künstlich anämisch gemacht werden.

Es wurde uns für die Versuche eine frisch hergestellte Lösung (52,8 ccm) von 0,5 mg RdTh (bezogen auf die γ -Strahlung eines mg $\text{RaBr}_2 \cdot 2(\text{H}_2\text{O})$), gebunden an 375 mg Thoriumnitrat, in freundlicher Weise von den Chemischen Werken vorm. Auer-Gesellschaft Berlin zur Verfügung gestellt.

Methodik und Vorversuche.

Zu meinen Versuchen habe ich erwachsene Ratten verwendet. Benutzt wurden neben einigen schwarzhaarigen Tieren vor allem Albinos.

Die Werte der Erythrocyten (E.) und Leukocyten (L.) wurden mittels der Zeiß-Thoma'schen Zählkammer, der Hb-Gehalt mittels der Methode von Sahli bestimmt. Die Blutentnahme geschah jeweils durch Einschnitt in eine Schwanzvene. Es standen mir 30 Ratten zur Verfügung, ihre Nahrung bestand aus Haferkörnern und Wasser, beides ad libitum.

Die im Laufe der Arbeit gesammelten Befunde der Blutkörperchenzahlen und des Hb-Gehaltes normaler Tiere sind in der Tabelle II, in der die Tiere nach ihrem Körpergewicht geordnet sind, zusammengestellt.

Bei genauer Betrachtung der gefundenen Erythrocytenwerte ergibt sich ein ganz ausserordentliches Schwanken dieser Zahlen bei den einzelnen Tieren. So ist die höchste Erythrocytenzahl bei Ratte T = 11,93 Mill., die kleinste bei Ratte D = 6,40 Mill.; zwischen beiden Werten besteht also eine Differenz von rund 5 Millionen roter Blutkörperchen in cmm. Es ergibt sich daraus, daß Ratten bei weitem nicht so stabile Erythrocytenwerte zeigen, wie wir es etwa beim gesunden Menschen gewöhnt sind. Auffallend ist ferner, dass ein Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Tieren in der Zahl der Erythrocyten nicht hervortritt. Es lag nahe, die Erythrocytenzahl mit dem Körpergewicht zu vergleichen. Auch hierin ergab sich kein Verhältnis, etwa in dem Sinne, daß mit steigendem Körpergewicht die Erythrocytenzahl auch stiege. Aus der Untersuchung ergab sich also: Die Zahl der roten Blutkörperchen schwankt bei Ratten in einem Umfang von ungefähr 6,5—12 Mill. in einem cmm.

Noch relativ größere Schwankungen zeigen die Leukocytenzahlen. Ich fand Werte zwischen 13 000 und 36 200 im cmm.

Hinsichtlich des qualitativen Blutbildes (gefärbt nach Pappenheim) fiel mir bei Ratten im Gegensatz zu dem Blutbilde des erwachsenen Menschen auf, daß die Lymphocyten bei weitem die Leukocyten überwiegen. Als Durchschnittswerte fand ich unter 100 weißen Blutkörperchen 26 große Lymphocyten, 60 kleine Lymphocyten, 13 polymorphkernige Leukocyten und 1 eosinophilen Leukocyten. Der Hämoglobingehalt verhielt sich auch sehr schwankend, durchaus nicht mit der Erythrocytenzahl Schritt haltend. Ich fand bei gesunden Tieren Werte zwischen 59 und 103% Hämoglobin.

Tabelle II. Blutbefund bei unbehandelten Ratten.

Nr.	Tag der Untersuchung	Bezeichnung des Tieres	Gewicht g	Farbe	Geschl.	E. in Millionen	L.	Hb. in %
1	14. VII. 1926	R	245	Albino	m.	10,08	17 200	80
2	15. VII. "	U	242	schwarz	"	11,42	36 200	77
3	14. VII. "	L	227	Albino	"	10,59	28 400	95
4	15. VII. "	S	225	"	"	9,53	62 000	80
5	16. V. "	Y	210	"	"	8,07	21 600	83
6	14. VII. "	P	207	"	"	8,70	18 000	75
7	18. V. "	C	200	"	"	10,27	13 000	—
8	15. VII. "	X	200	"	"	8,32	15 000	86
9	3. III. "	III	195	"	w	9,72	20 700	60
10	8. V. "	E	190	"	"	7,66	24 200	77
11	15. VII. "	Qu	187	"	m	7,13	32 600	78
12	14. VII. "	W	187	"	"	9,60	25 600	88
13	14. VII. "	T	187	schwarz	"	11,93	35 600	80
14	18. V. "	B	180	Albino	w	8,25	21 200	85
15	18. V. "	D	180	"	"	6,40	25 800	—
16	18. V. "	A	177	schwarz	"	9,76	16 800	90
17	2. III. "	II	177	"	"	9,33	14 500	65,5
18	15. VII. "	H	173	Albino	m	8,92	25 000	78
19	14. VII. "	V	170	"	"	10,20	19 200	87
20	3. III. "	XII	169	schwarz	"	10,86	17 000	59
21	2. III. "	I	166	Albino	w	10,36	13 800	60
22	15. VII. "	J	165	"	m	10,59	30 600	98
23	17. VII. "	G	163	"	"	10,11	20 000	95
24	4. III. "	VIII	157	"	"	11,32	22 300	91
25	14. VII. "	F	149	"	"	8,76	25 000	103
26	6. III. "	IX	145	"	"	7,35	23 400	86
27	3. III. "	XI	143	schwarz	"	10,83	16 200	73
28	15. VII. "	M	135	Albino	"	9,79	33 000	82
29	14. VII. "	N	127	"	"	7,02	29 200	80
30	15. VII. "	O	127	"	"	8,22	16 000	82

Im Winterstein'schen Handbuch der vergleichenden Physiologie (10) fand ich (im 1. Bande S. 1196) für Ratten folgende Blutwerte nach Klieneberger und Carl (Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere, Leipzig Beck 1912): Hb% 105, Erythrocyten: 9,3 Mill. und Leukocyten 15 200 in cmm; ferner als Leukocytenblutbild: große Lymphocyten 24,4, kleine Lymphocyten 53,6, polynucleäre Leukocyten 16, eosinophile Leukocyten 3,5, Mastzellen —, mononucleäre Zellen 0,5, Übergangszellen 2.

Ferner findet sich dort (Seite 1202) eine weitere Angabe über die Wanderratte (mus decumans, zahm) nach Lange (Lange W.: Untersuchungen über Hämoglobingehalt, Zahl und Größe der roten Blutkörperchen, Zool. Jahrb. Abt. allg. Zool. Bd. 36 [1919], p. 657—698),

wonach die Erythrocytenzahl und der Hämoglobingehalt für männliche Tiere 8,52 Mill. roter Blutkörperchen im cmm und 93,3% Hb, für weibliche Tiere 8,39 Mill. bzw. 95,5% beträgt. Ferner fand ich bei Caspari (11) eine diesbezügliche Angabe, wonach englische Forscher (Mottram, Chambers, Scott und Ruß) bei Ratten Leukocytenwerte von 11 000—25 000 im cmm fanden.

Für meine Versuche war es nötig, bei den Ratten eine künstliche Anämie zu erzeugen. Haramaki (6) schreibt allerdings zu einem solchen Beginnen wenig ermutigend in seiner oben zitierten Abhandlung, daß „die bei Tieren experimentell zu erzeugenden Anämien nur ganz wenigen Anämieformen des Menschen (einigen gewerblichen Vergiftungen, Blutungsanämien usw.) in Parallele zu setzen“ seien, „so daß eine eindeutige experimentelle Prüfung der RdTh-Wirkung auf krankes Blut im Sinne etwa der perniziösen Anämie des Menschen problematisch ist“. Das Schwierige, eine künstliche Anämie hervorzurufen, liegt zum Teil in dem Umstande, daß die Wirkung der Gifte, wie Benzin, Benzol, Phenylhydrazin, Pyrogallol, Pyrocin (Acetylphenylhydrazin), Hydroxylamin u. a., die uns zur Verfügung stehen, um das Blut zu schädigen, relativ rasch vorübergehend ist, dazu kommt, daß diese Gifte allmählich vom Körper immer besser vertragen werden, indem der blutbildende Apparat scheinbar gegen ihre Wirkung resistenter wird. Bei der Prüfung, ob eine Substanz auf das Blut künstlich anämisch gemachter Ratten eine Wirkung besitzt, sind deshalb immer genügende Kontrollversuche notwendig, in denen das Verhalten des Blutes unter dem Einfluß des verwendeten anämisierenden Giftes allein betrachtet wird. Als anämisierendes Gift verwandte ich eine 2 promillige salzsaure Phenylhydrazinlösung, teilweise kombiniert mit einer 2 promilligen Pyrogallollösung. Die Größe der Einzeldosen ist aus den Bemerkungen in den Tabellen III—V zu ersehen.

Die Wirkung des in bestimmten Zwischenräumen gegebenen Phenylhydrazin auf das Blut von Meerschweinchen hat eingehend Schustrow (12) beschrieben. Nach seinen Untersuchungen beginnt das Blut bald gegen das Gift resistenter zu werden und damit eine allmähliche Erholung einzutreten. Ferner sah der Verfasser eine regelmässige, sich alle 30 Tage wiederholende Verschlimmerung der Anämie eintreten, die er dadurch erklärt, daß die Lebensdauer der Erythrocyten ungefähr 30 Tage betrage und die jüngeren Erythrocyten gegen das hämolytische Gift wenig widerstandsfähiger seien. Solche Perioden konnte ich bei meinen Versuchen — um das gleich hier vorwegzunehmen — nicht verzeichnen; doch auffallend war, daß die Erythrocyten gegen Essigsäure sehr widerstandsfähig wurden, sobald ich eine Zeit lang Phenylhydrazin gegeben hatte: ich mußte dann bei der Auszählung der Leukocyten an Stelle der üblichen 1 prozentigen Essigsäure mindestens eine 5 prozentige benutzen, um die roten Blutkörperchen zu hämolysieren.

Über die anämisierende Wirkung des Pyrogallols berichtet v. Dörmarus (13) bei einem Kaninchen, dem er 30 Tage lang 0,1—0,5 g Pyrogallol in Form einer 10prozentigen Lösung injizierte. Der Hb-Gehalt nach Sahli bestimmt, war während dieses Monats von 110 auf 23%.

die Zahl der Erythrozyten von 6,93 Millionen auf 1,31 Millionen, die der Leukocyten mit starken Schwankungen von 13400 auf 4900 gesunken. Auch die histologischen Befunde zeigten Veränderungen im Sinne einer Leukämie.

Versuchsreihe I.

Wirkung von RdTh in Dosen von 0,5 E. S. E. auf das Blut künstlich anämisch gemachter Ratten.

Der Zweck dieser Versuchsreihe war, festzustellen, ob durch die Gabe der relativ hohen Dosis von 0,5 E. S. E. RdTh bei Ratten erreicht werden kann, daß die eine nachträglich künstlich erzeugte Anämie nicht so stark auftritt und die Erholung nach Aussetzen der anämisierenden Giftgaben rascher erfolgt als bei den betreffenden Kontrolltieren. Es wurden drei Tiere (Ratte B, E und C) durch Phenylhydrazin und Pyrogallol stark anämisch gemacht wie aus der Tabelle III ersichtlich ist. Nachdem dies erreicht war, wurde die Behandlung ausgesetzt. Es galt dabei zu vergleichen, wie sich die beiden mit RdTh behandelten Ratten B und E gegenüber der mit RdTh nichtgespritzten Ratte C verhielten.

Wie aus der Tabelle III hervorgeht, bekam am 24. 6. Ratte B und E je 0,5 E. S. E. RdTh subkutan injiziert. Die vom 28. 6. bis 2. 7. den drei Tieren in jeweils gleicher Menge gegebenen Phenyl-Hydrazin-Pyrogalloldosen hatten ungefähr die gleichen anämisierenden Wirkungen. Daraus ist zu ersehen, daß die gegebene Dosis RdTh die Wirkung von Phenylhydrazin und Pyrogallol nicht beeinflußt hatte. Am 3. 7. begann die Erholungszeit. Ratte B erreichte ihre Normalwerte etwa am 20. 7., also nach 18 Tagen. Ratte E am 19. 7., also nach 17 Tagen: während sich die Kontrollratte C (nicht mit RdTh behandelt!) erst ungefähr 1 Monat später, am 18. 8., also erst nach 49 Tagen, erholt hatte. Der Einfluß des RdTh auf die Anämie bei Ratte B und E ist deutlich. Der Hb-Gehalt hielt bei den Tieren im allgemeinen Schritt mit der Zahl der roten Blutkörperchen. Größere Schwankungen der Erythrocytenwerte und des Hämoglobingehalts waren allen Tieren während der Erholungszeit eigen. Besonders große Schwankungen zeigten die weißen Blutkörperchen. Die Tiere waren während des Versuches gewichtskonstant geblieben.

Man könnte bei dieser Versuchsreihe den Einwand erheben, daß die raschere Erholung bei Ratte B und E nur eine scheinbare sei; denn am 21. 7. hätten sich nicht nur die Ratten B und E erholt, sondern auch die Ratte C, da ihre Erythrozytenzahl und ihr Hb-Gehalt an diesem Tage ungefähr von gleicher Größe gewesen sei wie bei Ratte B und E. Dem wäre jedoch zu erwidern, daß der normale Erythrozytenwert der Ratte C 10 Mill. betrug und also erst nach Erreichung dieser Zahl von einer Erholung gesprochen werden konnte. Es traten ferner vor Erreichung dieses Standes bei Ratte C noch schwere Rückschläge auf,

während bei den Ratten B und E die Werte der Erythrozyten und des Hämoglobins vom 19. bzw. 21. 7 an ungefähr auf gleicher Höhe blieben, ja sogar ihre Ausgangsgröße etwas überstiegen.

Es ergab sich also aus dieser ersten Versuchsreihe folgendes: RdTh in Dosis von 0,5 E. S. E. konnte eine nachträgliche durch Phenylhydrazin und Pyrogallol hervorgerufene Anämie bei Ratten von durchschnittlich 180 g Gewicht nicht aufhalten, vermochte aber die Erholungszeit nach Weglassen der anämisierenden Gifte bedeutend abzukürzen.

Versuchsreihe II.

Wirkungen von RdTh in Dosen von 0,40—0,26 E. S. E. auf das Blut künstlich anämisch gemachter Ratten. (1. Teil.)

In dieser Versuchsreihe sollten die Wirkungen kleinerer Dosen RdTh als die der vorigen Versuchsreihe untersucht werden. Zunächst wollte ich die Wirkung solcher kleinerer Dosen RdTh auf das Blut bei anhaltender Einwirkung des anämisierenden Giftes (Phenylhydrazin) studieren und dann erst, ähnlich wie bei der ersten Versuchsreihe, ihren Einfluß auf die Erholungszeiten nach Weglassen des Phenylhydrazins.

6 Tiere wurden anämisch gemacht, 5 Tiere davon wurden mit verschiedenen, aber kleineren Dosen RdTh als bei der ersten Versuchsreihe behandelt; Phenylhydrazin wurde noch eine Zeit lang weiter gegeben und schließlich ließ ich eine Erholungszeit eintreten.

Tabelle IV gibt die Versuchsbefunde wieder und zeigt die verschiedenen Größen der RdTh-Gaben. Es ist aus ihr zu ersehen, daß während der fortlaufenden Phenylhydrazinbehandlung das Blut bei allen Tieren (einschließlich dem Kontrolltier H) ungefähr in gleicher Weise geschädigt wurde. Ab 5. 8. wurden die Phenylhydrazingaben weggelassen. Die Erholungszeiten bieten folgende Verschiedenheiten: Die Kontrollratte H erholte sich stetig; am 6. Tage nach dem Absetzen der Phenylhydrazindosen (11. 8.) hatte der Hb-Gehalt bereits seinen Ausgangswert überschritten und nach ungefähr 19 Tagen (24. 8.) war auch die Zahl der roten Blutkörperchen im cmm höher als bei Versuchsbeginn.

Ratte J zeigte in der Erholungszeit einen starken Rückschlag hinsichtlich der Neubildungen der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins. Bei Versuchsabbruch hatte sie noch nicht ihre Ausgangswerte erreicht.

Bei Ratte M stieg die Erythrozytenzahl stetig, etwas rascher wie bei Kontrolltier H, blieb aber dann ungefähr auf der Ausgangshöhe stehen. Das Tier hatte auffallenderweise während des Versuches an Gewicht zugenommen.

Bei Ratte O wurde schon 5 Tage (10. 8.) nach Aussetzen der Phenylhydrazininjektionen die Norm der roten Blutkörperchen und des Blutfarbstoffes erreicht; beide Werte aber schwankten in der folgenden Zeit sehr stark, so daß bei Versuchsende die Ausgangspunkte nicht endgültig erreicht waren.

Tabelle IV.

Wirkungen von RdTh in Dosen von 0,04—0,26 E.S.E. auf das Blut künstlich anämisch gemachter Ratten.

Datum	Ratte H.			Bemerkungen	Ratte J.			Bemerkungen	Ratte M.			
	E.	L.	Hb %		E.	L.	Hb %		E.	L.	Hb %	Bemerkungen
15. 7. 26	8,92	25 000	78	männl. 173 g 2 mg Phenyl- hydrazin subk.	10,59	30 600	98	männl. 165 g 2 mg Phenyl- hydrazin subk.	9,79	33 000	82	männl. 135 g 2 mg Phenyl- hydrazin subk.
16. 7. 26				"				"				"
19. 7. 26				"				"				"
21. 7. 26				"				"				"
22. 7. 26				"				"				"
23. 7. 26	2,97	29 000	—	"	4,70	36 000	50	0,04 E. S. E. RdTh subk.	4,06	22 400	58	0,09 E. S. E. RdTh subk.
24. 7. 26				"	3,32	21 200	68	2 mg Phenyl- hydrazin subk.				2 mg Phenyl- hydrazin subk.
26. 7. 26				"				"				"
27. 7. 26	5,47	33 200	65	"	3,87	27 600	59	"	4,64	24 000	58	"
28. 7. 26				"				"				"
29. 7. 26	3,52	18 400	52	"	3,92	25 200	44	"	3,80	10 000	55	"
30. 7. 26				"				"				"
31. 7. 26	5,12	23 600	55	"				"				"
1. 8. 26				"				"				"
2. 8. 26	4,09	22 800	57	"	4,54	18 000	41	"				"
3. 8. 26	3,84	23 200	58	"				"	4,09	24 800	58	"
5. 8. 26	3,56	35 600	58	" 165 g	5,18	24 000	58	" 163 g	5,05	39 200	60	" 147 g
7. 8. 26	4,48	10 800	65	"	4,03	30 000	58	"				"
10. 8. 26												
11. 8. 26	6,27	18 400	80		7,68	32 000	90		7,36	22 400	95	
13. 8. 26	6,88	21 600	77		7,20	33 600	108		7,74	20 000	93	
18. 8. 26	6,97	26 600	100		5,44				7,68	20 000	95	
21. 8. 26	7,97	20 000	80		8,64	20 000			9,92	13 600	100	
24. 8. 26	10,27	20 000	90	165 g	4,58	24 009	45	158 g	9,28	16 000	105	160 g

Tabelle IV.

Wirkungen von RdTh in Dosen von 0,04—0,26 E. S. E. auf das Blut künstlich anämisch gemachter Ratten.

Datum	Ratte O.			Ratte U.			Ratte X.		
	E.	L.	Hb %	Bemerkungen	E.	L.	Hb %	Bemerkungen	
15. 7. 26	8,22	16 000	82	männl. 127 g 2 mg Phenyl- hydrazin subk.	11,40	36 200	77	männl. 242 g 2 mg Phenyl- hydrazin subk.	
16. 7. 26				"				"	
19. 7. 26				"				"	
21. 7. 26				"				"	
22. 6. 26				"				"	
23. 7. 26	4,19	31 000	55	0,12 E. S. E. RdTh subk.	2,97	40 000	49	0,15 E. S. E. RdTh subk.	
24. 7. 26	3,74	16 400	60	2 mg Phenyl- hydrazin subk.				2 mg Phenyl- hydrazin subk.	
26. 7. 26					3,77	21 000	56		
27. 7. 26	3,96	14 000	51	"	3,23	26 800	45	"	
28. 7. 26				"				"	
29. 7. 26	1,08	18 400	—	"	2,69	33 200	42	"	
30. 7. 26				"				"	
31. 7. 26				"				"	
1. 8. 26				"				"	
2. 8. 26				"				"	
3. 8. 26	4,09	17 600	45	"	3,26	16 800	50	"	
5. 8. 26	4,60	16 800	56	" 122 g	3,90	26 400	50	" 197 g	
7. 8. 26									
10. 8. 26	8,30	—	85						
11. 8. 26	7,60	16 000	93		7,24	20 000	82		
13. 8. 26	6,08	41 600	67		6,14	27 200	77		
18. 8. 26	8,20	—	85		8,32	24 000	90		
21. 8. 26	4,80	38 400	62		10,24	52 000	80		
24. 8. 26	7,42	22 400	80	122 g	6,14	38 400	80	188 g	

210 g

Ebenso verhielt sich Ratte U, nur waren bei ihr die Schwankungen der Erythrocytenwerte und des Hb-Gehaltes noch stärker als bei Ratte O und der Ausgangswert ihrer roten Blutkörperchen wurde während der ganzen Erholungszeit nicht einmal erreicht.

Bei Ratte X waren schon nach 6 Tagen Erholungszeit (11. 8.) die Ausgangswerte der Erythrocyten und des Hämoglobins überschritten: danach aber trat ein Rückschlag ein, dem dann eine scheinbar stetige Erholung folgte, so daß bei Versuchsende die Ausgangswerte überholt waren.

Bezüglich des Allgemeinbefindens konnte ich bei allen Ratten während des ganzen Versuches keine wesentlichen Änderungen verzeichnen. Das Gleiche galt auch für die anderen Versuchsreihen.

Aus der zweiten Versuchsreihe ließen sich folgende Schlüsse ziehen:

RdTh in Dosen von 0,04—0,26 E. S. E. angewandt bei künstlich durch Phenylhydrazin anämisch gemachten Ratten vermochte während der Anämisierung keine Änderung der Anämie hervorzurufen. Nach Weglassen der Phenylhydrazininjektionen fiel auf, daß bei den mit RdTh behandelten Tieren die Zahl der Erythrozyten zwar rasch stieg, in der Regel aber traten dann Rückschläge ein, so daß bei Versuchsende die Ausgangswerte der Erythrozytenzahlen und des Hb-Gehaltes nicht erreicht waren. Nur in einem Falle (bei Tier X, das die größte Dosis RdTh erhalten hatte (0,26 E. S. E.), sind wie bei dem Kontrolltier H die Ausgangswerte überschritten.

Die Rückschläge bei einzelnen Tieren in der Erholungszeit ist nicht dem RdTh zuzuschreiben, denn auch Ratte C der ersten Versuchsreihe, kein RdTh erhalten hatte, zeigt Rückschläge (siehe Tabelle III!).

Versuchsreihe III.

Wirkungen von RdTh in Dosen von 0,04—0,26 E. S. E. auf das Blut künstlich anämisch gemachter Ratten (2. Teil.)

Die erste Hälfte dieser Versuchsreihe ist völlig gleich der ersten Hälfte der zweiten Versuchsreihe (14. 7. bis 31. 7.), indem hier wie dort die Wirkung der angegebenen Dosen RdTh unter der fortlaufenden Schädigung durch Phenylhydrazin studiert wurde. In der zweiten Hälfte dieser Versuchsreihe (ab 1. 8.) steigerte ich die täglichen Phenylhydrazingaben und beobachtete, ob etwa die früher mit RdTh behandelten Tiere gegen die toxischen Wirkungen dieses Giftes widerstandsfähiger seien als ein entsprechendes Kontrolltier. Es wurden 9 Tiere anämisch gemacht; 7 davon erhielten verschieden große Dosen RdTh.

Die erste Hälfte dieses Versuches ist die gleiche wie die der zweiten Versuchsreihe und ergab auch ungefähr das gleiche Ergebnis: Die anämisierende Wirkung des Phenylhydrazins kann durch RdTh in den angewandten Dosen (0,04—0,26 E. S. E.) nicht aufgehalten werden. In der zweiten Hälfte dieses Versuches vermehrte ich, wie aus der Tabelle IV ersichtlich, die täglichen Phenylhydrazindosen, teils bis auf das

Tabelle V.

Wirkungen von RdTh in Dosen von 0,04—0,26 E. S. E. auf das Blut künstlich anämisch gemachter Ratten.

Datum	Ratte F.				Ratte G.				Ratte L.			
	E.	L.	Hb %	Bemerkungen	E.	L.	Hb %	Bemerkungen	E.	L.	Hb %	Bemerkungen
14. 7. 26	8,76	25 000	103	männl. 149 g 2 mg Phenylhydr.	10,11	20 000	95	männl. 163 g 2 mg Phenylhydr.	10,59	28 400	95	männl. 227 g 2 mg Phenylhydr.
15. 7. 26	—	—	—	"	—	—	—	"	—	—	—	"
17. 7. 26	—	—	—	"	—	—	—	"	—	—	—	"
19. 7. 26	—	—	—	"	—	—	—	"	—	—	—	"
21. 7. 26	—	—	—	"	—	—	—	"	—	—	—	"
23. 7. 26	1,76	38 000	53	"	7,46	28 000	65	"	3,87	42 000	52	0,04 RhTh 2 mg Phenylhydr.
24. 7. 26	4,60	32 000	65	"	6,30	27 000	67	"	—	—	—	"
26. 7. 26	—	—	—	"	—	—	—	"	—	—	—	"
27. 7. 26	—	—	—	"	—	—	—	"	—	—	—	"
28. 7. 26	3,78	25 000	61	"	4,09	34 000	—	"	3,65	18 000	55	"
29. 7. 26	—	—	—	"	—	—	—	"	—	—	—	"
30. 7. 26	4,54	26 000	36	"	3,00	22 400	52	"	3,10	19 200	33	"
31. 7. 26	—	—	—	"	—	—	—	"	—	—	—	"
1 8. 26	—	—	—	"	—	—	—	"	—	—	—	"
2. 8. 26	3,68	28 000	50	u. 1 mg Pyrogallol 4 mg Phenylhydr. u. 2 mg Pyrogallol	3,07	37 200	40	u. 1 mg Pyrogallol 4 mg Phenylhydr. u. 2 mg Pyrogallol	—	—	—	u. 1 mg Pyrogallol 4 mg Phenylhydr. u. 2 mg Pyrogallol
3. 8. 26	—	—	—	8 mg Phenylhydr.	—	—	—	8 mg Phenylhydr.	—	—	—	8 mg Phenylhydr.
4. 8. 26	—	—	—	4 mg "	—	—	—	4 mg "	—	—	—	4 mg "
5. 8. 26	2,56	—	25	8 mg "	—	—	—	Exitus 127 g	—	—	—	8 mg "
6. 8. 26	—	—	—	Exitus 138 g (Gewichts- abnahme 11 g)	—	—	—	(Gewichts- abnahme 36 g)	—	—	—	Lebt! 209 g (Gewichts- abnahme 11 g)

Tabelle V.

Wirkungen von RdTh in Dosen von 0,04—0,26 E. S. E. auf das Blut künstlich anämisch gemachter Ratten.

Datum	Ratte N.			Ratte P.			Ratte R.		
	E.	L.	Hb %	Bemerkungen	E.	L.	Hb %	Bemerkungen	
14. 7. 26	7,02	29 200	80	männl. 127 g 2 mg Phenylhydr.	8,70	18 000	75	männl. 207 g 2 mg Phenylhydr.	
15. 7. 26	—	—	—	"	—	—	—	"	
17. 7. 26	—	—	—	"	—	—	—	"	
19. 7. 26	—	—	—	"	—	—	—	"	
21. 7. 26	—	—	—	"	—	—	—	"	
23. 7. 26	—	—	—	"	4,00	19 000	52	"	
24. 7. 26	4,45	33 400	37	0,09 RdTh 2 mg Phenylhydr.	—	—	—	0,12 RhTh 2 mg Phenylhydr.	
26. 7. 26	—	—	—	"	—	—	—	"	
27. 7. 26	6,72	46 000	60	"	3,80	6 400	70	"	
28. 7. 26	—	—	—	"	5,57	24 400	70	"	
29. 7. 26	4,83	30 400	42	"	—	—	—	"	
30. 7. 26	—	—	—	"	4,99	12 000	52	"	
31. 7. 26	—	—	—	"	—	—	—	"	
1. 8. 26	—	—	—	u. 1 mg Pyrogallol 4 mg Phenylhydr. u. 2 mg Pyrogallol 8 mg Phenylhydr. Exitus	—	—	—	u. 1 mg Pyrogallol 4 mg Phenylhydr. u. 2 mg Pyrogallol 8 mg Phenylhydr. 4 mg " 8 mg " Lebt! 234 g (Gewichts- abnahme 11 g)	
2. 8. 26	—	—	—	Sektion: Milz um das 4fache ver- größert (5×1× 0,5 cm), ebenso Leber stark ver- größert, Milz- pulpa dunkelrot- braun, sehr weich.	—	—	—	abnahme 42 g)	
3. 8. 26	—	—	—		—	—	—		
4. 8. 26	—	—	—		—	—	—		
5. 8. 26	—	—	—		—	—	—		
6. 8. 26	—	—	—		—	—	—		

Tabelle V.

Wirkungen von RdTh in Dosen von 0,04—0,26 E. S. E. auf das Blut künstlich anämisch gemachter Ratten.

Datum	Ratte T.			Ratte V,			Ratte W.		
	E.	L.	Hb %	Bemerkungen	E.	L.	Hb %	Bemerkungen	
14. 7. 26	11,93	35 600	80	männl. 187 g 2 mg Phenylhydr.	10,20	19 200	67	männl. 170 g 3 mg Phenylhydr.	
15. 7. 26	—	—	—	"	—	—	—	"	
17. 7. 26	—	—	—	"	—	—	—	"	
19. 7. 26	—	—	—	"	—	—	—	"	
21. 7. 26	—	—	—	"	—	—	—	"	
23. 7. 26	3,52	26 000	50	"	5,08	32 000	48	"	
24. 7. 26	—	—	—	0,15 RdTh	—	—	—	0,26 RdTh	
26. 7. 26	—	—	—	2 mg Phenylhydr.	4,35	24 000	57	2 mg Phenylhydr.	
27. 7. 26	4,99	22 800	55	"	—	—	—	"	
28. 7. 26	—	—	—	"	4,29	18 000	60	"	
29. 7. 26	4,22	18 400	52	"	—	—	—	"	
30. 7. 26	—	—	—	"	2,37	10 000	38	"	
31. 7. 26	2,01	—	31	"	—	—	—	"	
1. 8. 26	—	—	—	u. 1 mg Pyrogallol 4 mg Phenylhydr.	—	—	—	u. 1 mg Pyrogallol 4 mg Phenylhydr.	
2. 8. 26	—	—	—	u. 2 mg Pyrogallol 8 mg Phenylhydr.	—	—	—	u. 2 mg Pyrogallol 8 mg Phenylhydr.	
3. 8. 26	—	—	—	4 mg "	—	—	—	4 mg "	
4. 8. 26	—	—	—	8 mg "	—	—	—	8 mg "	
5. 8. 26	—	—	—	8 mg "	—	—	—	8 mg "	
6. 8. 26	—	—	—	Exitus 150 g (Gewichts- abnahme 22 g)	2,08	—	18	Exitus 165 g (Gewichts- abnahme 23 g)	

4fache, für jedes Tier stets in gleicher Weise. Das Ergebnis war, daß unter mehr oder minder starken Gewichtsverlust bei den meisten Tieren der Tod eintrat. Das leichteste Tier N starb bereits am 3. Tage. Die beiden schwersten Tiere (Ratte R und L) dagegen überstanden die starke Vergiftung gut und nahmen nach Aussetzen der Phenylhydrazin-gaben wieder an Gewicht zu. Ein Unterschied zwischen den mit RdTh behandelten Tieren und den zwei Kontrolltieren ist auch aus diesem Teile des Versuches nicht zu ersehen.

Bemerkungen zu den vorstehenden Versuchen.

Nach den eingangs erwähnten Versuchen von Lazarus (2) und Haramaki (6) wirken kleine Dosen RdTh bei gesunden Individuen kaum merklich auf das Blut, dagegen wirkt RdTh auf das durch Krankheit geschädigte blutbildende System mit einer Vermehrung der Erythrozyten und des Hämoglobins, während die Leukocyten infolge ihrer stärkeren Empfindlichkeit gegenüber dem RdTh vermindert werden. Um also eine sichtbare Wirkung mit kleinen RdTh-Dosen zu erzielen, mußte ich bei seinen Versuchstieren das blutbildende System schädigen. Ich machte dies durch wiederholte Injektionen von Phenylhydrazin, teilweise zusammen mit Pyrogallol. Die so ausgelösten Schädigungen sind natürlich keineswegs ohne weiteres mit den verschiedenen beim Menschen vorkommenden Anämien zu vergleichen. Was die Wirkung des Radiothoriums angeht, so ist in meinen Versuchen lediglich ein beschleunigender Einfluß in der Erholungszeit künstlich anämisch gemachter Ratten, denen eine Dosis von 0,5 E. S. E. RdTh injiziert worden war, deutlich erkennbar. Es ist mir in meinen Versuchen nicht gelungen durch kleinere Dosen RdTh als 0,5 E. S. E. auf eine künstlich erzeugte Anämie einen Einfluß auszuüben. Die von mir in den angeführten Versuchen auf das RdTh bezogenen Wirkungen können nicht auch Strahlen der aus äußeren technischen Gründen der RdTh-Lösung beigegebene Th $(\text{NO}_3)_4$ bedingt sein, da das Thorium eine sehr große Halbwertszeit, nämlich mehr als tausend Millionen von Jahren besitzt und infolge davon seine Strahlung eine ungeheuer kleine sein muß, die für die angeführten Versuche praktisch nicht in Betracht kommt. Dagegen dürften sicherlich die kurzlebigen Zerfallsprodukte des RdTh selbst, dessen Halbwertszeit ungefähr zwei Jahre beträgt, an der angeführten Wirkung beteiligt gewesen sein. Über die sonstigen pharmakologischen Wirkungen des Thoriums, bezw. des hier in Betracht kommenden Thoriumnitrats fehlen uns bisher die nötigen Erfahrungen. Auch Leßheim (9) bemerkt darüber: „Es fehlt aber bis jetzt jede Erfahrung über die Wirkung des Thorium purum.“

Im Laufe der Unternehmungen stellte sich übrigens auch heraus, daß die Ratte für derartige Blutuntersuchungen nicht besonders geeignet ist; ich erinnere nur an das starke Schwanken des Hb-Gehaltes zwischen 59 und 103% bei anscheinend gesunden Tieren und die noch viel stärker wechselnden Leukocytenwerte (s. Tabelle II!).

Zusammenfassung.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, die Wirkung kleiner und kleinster Mengen von Radiothorium auf anämische Ratten zu studieren. Die im Laufe der Untersuchungen an normalen Ratten erhobenen Blutbefunde ergaben recht wechselnde Resultate; die Erythrocytenzahl im cmm schwankte zwischen 6,5 und 12 Millionen, die Zahl der Leukocyten zwischen 13 000 und 3600. Die Versuchstiere wurden durch jeden 2. bis 3. Tag wiederholte subkutane Injektionen 2 promilliger Lösungen von salzsaurem Phenylhydrazin anämisch gemacht. Gelegentlich wurden zur Unterstützung noch 2 promillige Lösungen von Pyrogallol verwendet. Die Ergebnisse der mit Radiothorium angestellten Versuche waren folgende:

I. Tiere, die durch Phenylhydrazin anämisch gemacht worden waren und dann 0,04—0,26 elektrostatische Einheiten Radiothorium erhalten hatten, zeigten während der Dauer der Anämie in ihren Blutbefunden keinen wesentlichen Unterschied gegenüber den entsprechenden Kontrolltieren. Auch nach Weglassen des anämisierenden Giftes, also in der Erholungszeit, waren die Blutbefunde bei diesen Tieren ganz ähnlich wie bei den Kontrolltieren. Ferner wurde durch Vorbehandlung von Ratten mit den angegebenen Mengen von Radiothorium die Wirkung schwer toxischer bezw. letaler Dosen von Phenylhydrazin nicht aufgehoben oder gemildert.

II. Auf Ratten, die 0,5 E. S. E. RdTh erhalten hatten, wirkte Phenylhydrazin (gelegentlich unterstützt durch Pyrogallol) ebenso anämisierend wie auf ein nicht vorbehandeltes Tier. Nach Weglassen der anämisierenden Gifte erholten sich jedoch die mit Radiothorium behandelten Tiere erheblich rascher (17—18 Tage) als das Kontrolltier (49 Tage).

Zum Schlusse meiner Arbeit sei es mir vergönnt, auch an dieser Stelle Herrn Privatdozenten Dr. Hans Steidle für die freundliche Übernahme des Referates und die Leitung meiner Versuche meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Fajans Kasimir, Radioaktivität und die neueste Entwicklung der Lehre von den chemischen Elementen, Braunschweig Vieweg 1922, 4. Aufl.
 2. Lazarus Paul, Radiothorium und seine klinisch-therapeutische Anwendung, D. m. W. Nr. 14/15 1922.
 3. Prado Tagle, Einfluss unlöslichen Radiothoriums auf lebendes Gewebe bei Mäusen. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 88 1912.
 4. Minami, Über die biologische Wirkung des Mesothoriums. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 17 1912.
 5. Miyadera, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss des Radiothoriums auf den Stoffwechsel. D. M. W. Nr. 8. S. 252/3 1922.
 6. Katumi Haramaki, Das Verhalten des Radiothoriums im Tierkörper. Strahlentherapie Bd. 15 1923.
 7. Ishido Chosen, Über die Wirkung des Radiothoriums auf die Gelenke. Strahlentherapie Bd. 15 1923.
 8. Burg Kurt M., Ein mit Radiothor behandelter Fall von myeloischer Leukämie mit komplizierenden Magenkarzinom. D. M. W. 1924 S. 881/2.
 9. Lessheim Kurt, Eine bisher nicht beobachtete Nebenwirkung des Radiothoriums. Klin. Wochenschr. 1925 S. 1645.
 10. Winterstein Hans, Handbuch der vergleichenden Physiologie. Jena 1925. Gustav Fischer I. Bd.
 11. Caspari W., Die physiologischen Wirkungen des Radiums und der radioaktiven Substanzen. Aus Dietrich -Kaminer: Handbuch der Balneologie, Medizin. Klimatologie und Balneographie III. Bd. Leipzig 1924.
 12. Schustrow. Beitrag zur Lehre von den experimentellen chronischen Anämien. Zeitschrift f. klin. M. Bd. 92 S. 490, 1921.
 13. Domarus A. v., Über Blutbildung in Milz und Leber bei experimentellen Anämien. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 58, 335, 1908.
-

Lebenslauf.

Ich, Julius Manger, katholischer Konfession, wurde am 25. Febr. 1902 zu Neustadt an der Aisch in Bayern als Sohn des damaligen Studienassistenten an der dortigen „Privaten Real- und Handelsschule“, Nikolaus Manger aus Würzburg und dessen Ehefrau Kathinka, geb. Pütterich, Rentamtmanntochter aus Bayreuth, geboren.

Von 1908 bis 1912 besuchte ich die St. Martins-Volksschule in Bamberg; von 1912 an das dortige Humanistische Alte Gymnasium, das ich im Frühjahr 1921 mit dem Reifezeugnis verließ.

Im S. S. 1921 widmete ich mich philosophisch-geschichtlichen Studien an der Universität Würzburg, wo ich auch die nächsten 5 Semester dem Studium der Medizin oblag, um mich dann der ärztlichen Vorprüfung zu unterziehen. Nach meinem ersten klinischen Semester an der Universität München studierte ich vier weitere klinische Semester wieder in Würzburg, woselbst ich am 15. Dezember 1926 das medizinische Staatsexamen bestand.

Vom 13. Januar bis 13. Mai 1927 war ich als Medizinalpraktikant in der Medizinischen Universitäts-Klinik des Luitpold-Krankenhauses Würzburg bei Herrn Professor Dr. Grafe tätig.

Seit 1. März 1926 arbeitete ich mit größeren Unterbrechungen an der vorliegenden Arbeit im Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.
